

Aus der Frauenklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. K. G. Ober

Beobachtungen zum Morbus haemolyticus neonatorum

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Ho Sub Kim
aus
Seoul/Korea

1967

D 29

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Wetterer
Referent: Priv.-Doz. Dr. P. Dördelmann
Korreferent: Prof. Dr. K.G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 12. 1967

Münchener Medizinische Wochenschrift

Sonderdruck

Schriftleitung: Walter Trummert, München — unter ständiger Mitarbeit von Otto Fenner, Hamburg
Verlag: J. F. Lehmann, München — Anzeigenverwaltung: Karl Demeter, Gräfelfing vor München

110. Jahrgang 1968

Nr. 21 (Seite 1334—1338)

Aus der Univ.-Frauenklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. med. K. G. Ober)

Morbus haemolyticus neonatorum

Erfahrungsbericht 1955—1966

von P. DÖRDELMANN und HO SUB KIM

Zusammenfassung: An der Univ.-Frauenklinik Erlangen wurden bis 1966 93 Anti-Rh- und 46 Anti-AB-bedingte kindliche Schädigungen beobachtet. Die Frequenz nahm in den letzten Jahren zu. Die Anti-Rh-Morb.-haemolyt.-neonat.-Letalität machte 26 von 92, die Anti-AB-Letalität 0 von 46 Fällen aus. Die Ergebnisse wurden verbessert durch die Delegation der postnatalen Fürsorge an die Kinderklinik. Unter Einsatz der vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung wurden auch behandlungsfähige Kinder nach voraus totgeborenen Geschwistern geboren. Eine Bedeutung von vorausgegangenen Fehlgeburten bei Rh- und AB0-sensibilisierten Müttern war nicht zu belegen. Es ist nicht damit zu rechnen, daß mit einem Rückgang der illegal induzierten Aborte vor der ersten ausgetragenen Schwangerschaft sich eine Verminderung der Anzahl mütterlicher blutgruppen-serologischer Immunisierungen einstellen wird.

Im einzelnen niedergelegt in der Inaugural-Dissertation von *Ho Sub Kim* (Erlangen, 1967). Dort auch ausführlicher Literaturnachweis.

Seit den grundlegenden Erkenntnissen von Landsteiner und Wiener im Jahre 1940, die zur Aufklärung der pathogenetischen Zusammenhänge des Morbus haemolyticus neonatorum (M. h. n.) führten, ist eine kaum übersehbare Zahl klinischer Erfahrungsberichte erschienen. Unser Bericht wird Bekanntes bestätigen, doch auch zeigen, daß sich uns die Delegierung der postnatalen Fürsorge für das Neugeborene an eine Kinderfachabteilung auf diesem Teilgebiet der neonatalen Fürsorge bewährt hat.

Eigene Untersuchungen

Häufigkeit des M. haemolyticus neonat.

Bis zum Abschluß des Jahres 1966 sahen wir 93 Anti-Rh-bedingte, 46 Anti-AB-bedingte hämolytische Neugeborenenenerkrankungen (M. h. n.). Es entsprach das im Rh-Bereich 1 Beobachtung auf 172 Geburten oder 5,76‰; im AB-Bereich 1 Erkrankung auf 268 Geburten, entsprechend 3,8‰.

Eine zunehmend ansteigende Tendenz der Erkrankungsziffern war in beiden Erkrankungsgruppen festzustellen. Sie hat sich in Übereinstimmung mit der allgemein geltenden Auffassung vollzogen; der Grund dafür liegt wohl in der zunehmenden Verbreitung der Erkenntnisse über den M. h. n. Bereits vor ihrem Ende werden die gefährdeten Schwangerschaften immer regelmäßiger erfaßt und der Geburt in der Klinik zugeleitet. Leichtere Erkrankungsfälle, insbesondere im Rahmen des Anti-AB-M. h. n., wurden früher häufiger übersehen, lediglich als verstärkter physiologischer Neugeborenenikterus registriert. 1966 lag die Frequenz des Rh-M. h. n. bei 7,0‰ des Anti-AB-M. h. n. bei 4,8‰.

Behandlungsergebnisse beim Anti-Rh-M. h. n.

Im Rahmen der Anti-Rh-Immunisierung können wir über 93 Fälle berichten (Tab. 1). Wir beobachteten 3 der seltenen Rh-Nebenfaktoren-Immunisie-

rungen, nämlich 2mal Antikörper gegen den Faktor c, einmal gegen den Faktor E. Unter Außerachtlassung eines wohl nicht serologisch bedingten neonatalen Todes eines hochgradig unreifen, geburtstraumatisch geschädigten Kindes verbleiben 92 Beobachtungen. — Es überlebten von diesen 66.

Tabelle 1
Behandlungsergebnisse beim Rh-bedingten M.h.n.

	1955 bis März 1963	April 1963 bis 1966	gesamt
Geburtenzahl	54	39	93
Intrauteriner Tod	13	4	17
Lebend geboren	41	35	76
Lebend geboren	41	35	76
Neonataler Tod	8	2	10
a) Hydrops fetus	3	2	5
b) Geburtstrauma	1	0	1
Überlebend	33	33	66
A. T.	37	33	70
Tod trotz A. T.	4	0	4
a) während A. T.	1	0	1
b) nach A. T.	3		3
Überlebend	33	33	66
Mit Kernikterus	1	0	1
Gesund nach A. T.	32	33	65

A. T. = Austauschtransfusion

In der Zahl der 26 Todesfälle sind enthalten 17 bereits intrauterin abgestorbene Kinder und 5 durch „Hydrops fetus universalis“ schwerstgeschädigte, jedoch noch lebend geborene Neugeborene. Diese primäre Verlustquote war kaum zu vermindern. Auf Grund der primären Situation stand die Erfolg versprechende Austauschtransfusion nicht mehr zur Diskussion. Über ein wenig höhere Totgeburtenfrequenzen hatte kürzlich *Pfleiderer* berichtet. Inwieweit bei uns in günstiger Weise primäre Maß-

nahmen zur Geburtsleitung Einfluß gehabt haben, wird später zu erörtern sein.

Von den mit der umgehenden *Austauschtransfusion* behandelten Kindern starben 8 Tage post partum 4. Nur einer der Todesfälle war wohl Folge der Austauschtransfusion selbst. *Wiener* und *Wechsler* gaben früher eine Letalität der Austauschtransfusion von 0%, kürzlich *Preissler* eine solche von 2,4% an. — Zu den 3 weiteren Verlusten sind die folgenden Besonderheiten zu vermerken: 1 Kind wurde 21 Tage vor dem errechneten Geburtstermin mit leichtem Mongolismus geboren und erhielt infolge verspäteter Erfassung des klinischen Bildes erst an seinem 2. Lebenstag den Blutaustausch (1958). Ein Kind, folgend einem Geschwister, das am 2. Tag nach seiner Geburt infolge M. h. n. verstorben war, kam 23 Tage vor dem errechneten Geburtstermin zur Welt und starb im „Status haemorrhagicus“ an einer Blutaspiration (1957). Ein termingerecht Geborenes kam unter den klinischen Zeichen eines Kernikterus 8 Tg. post partum ad exitum. — Der heute bewährte, bei Wiederansteigen des Bilirubinwertes veranlaßte, wiederholte Blutaustausch wäre bei den letzten Fällen wohl von Nutzen gewesen. — Auch das Auftreten der klinischen Zeichen eines Kernikterus bei einem schließlich lebend aus der Klinik entlassenen Kind (1963) hätte vielleicht eines zweiten Blutaustausches bedurft.

Behandlungsergebnisse beim Anti-AB-M. h. n.

Die bekannte mildere Verlaufsform des Anti-AB-M. h. n. sahen wir bestätigt durch keinen Todesfall bei 46 Beobachtungen.

38 von unseren 46 lebend geborenen Anti-AB-geschädigten Neugeborenen ($= \frac{4}{5}$) erhielten eine Austauschtransfusion. *Preissler* und *Koch* hatten in $\frac{1}{3}$ ihrer klinischen Fälle dieses Verfahren angewendet. Die Schwierigkeiten in der serologischen

Diagnostik dieser Krankheit und die Unsicherheit, wann wirklich von einer Krankheitsmanifestation gesprochen werden soll, dokumentieren sich hiermit. Werden „Hyperbilirubinämien“ unterhalb der Grenze von 18 mg⁰/₀ bei A-B-0-Ungleichheit bereits als Krankheit gewertet, ergibt sich nicht nur eine höhere Erkrankungsfrequenz überhaupt, sondern auch die Möglichkeit, sich häufiger passiv, exspektativ zu verhalten — im Gegensatz zur allgemeinen Übung beim Anti-Rh-M. h. n., bei dem bisher in jedem behandlungsfähigen Falle mit serologischen Anhaltspunkten für eine Unverträglichkeit die Austauschtransfusion angewendet wurde.

Postnatale Betreuung in der Hand des Gynäkologen oder des Pädiaters?

Bis auf eine Ausnahme wurde beim Anti-Rh-M. h. n. bis März 1963 insgesamt 37mal der Blut-austausch vom Geburtshelfer selbst in der Frauenklinik Erlangen vorgenommen. — Ab April 1963 erfolgte, im Zuge einer prinzipiellen Übertragung der postnatalen Fürsorge für alle Neugeborenen auf die hiesige Univ.-Kinderklinik — die Behandlung aller M. h. n.-geschädigten Kinder durch Kinderärzte. Seither überlebten alle 33 einer Austauschtransfusion unterzogenen Neugeborenen. Kein Kind wurde mit den klinischen Zeichen eines Kernikterus entlassen. Im ersten Zeitraum jedoch überlebten nur 33 von 37 Kindern, und ein überlebendes Kind verließ die Klinik mit einem Kernikterus. Alle 4 neonatalen Verluste fallen in diese frühe Zeit. — Die Beschaffung von Blut für den Austausch war in den ersten Jahren noch sehr schwierig, die serologische Diagnostik noch nicht zur Routine geworden, die Geburtshelfer mußten bei noch recht geringer Häufigkeit des Eingriffs mit diesem erst Erfahrungen sammeln. — Bei Übergang der Fürsorge auf die Kinderklinik war hier das Verfahren bereits zur Routine geworden

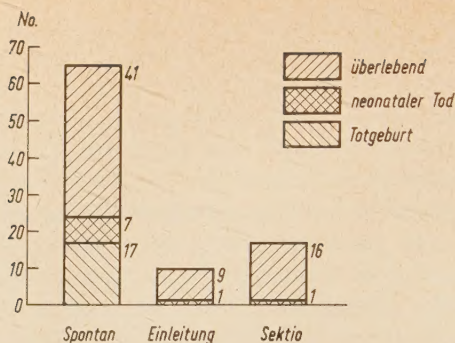


Abb. 1: Der Ausgang des Rh-bedingten M.h.n. in Abhängigkeit von primären Maßnahmen zur Geburtsleitung (92 Fälle)

und ausgereift. Auch wenn das unterschiedliche Behandlungsergebnis nicht statistisch zu sichern ist, so meinen wir doch, berechtigt zu sein, die jetzige Regelung für optimal zu halten.

Die Bedeutung der vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung

Der Wert einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft um und vor dem Termin wird deutlich gemacht durch die Abb. 1. Bei den wenigen neonatalen Verlusten innerhalb der Gruppen „Spontangeburt, Geburtseinleitung und vaginale Geburt, abdominale Schnittentbindung“ ist eine Wertung nicht mit Überzeugung zu vertreten. Es kann aber nicht übersehen werden, daß alle primär verlorenen, intrauterin verstorbenen Kinder sich in der Gruppe der Spontangeburt finden. Hier ist das bessere Ergebnis in der Gruppe der Einleitungen und Schnittentbindungen mit Signifikanz zu sichern ($P = 99,0—99,5\%$ Wahrscheinlichkeit*).

Der Wert einer vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung basiert auf der Erfahrung, daß schwerstgeschädigte Kinder früher als behandlungsfähige Kinder zur Welt kommen (Abb. 2). Allen u. Mitarb. glauben, daß sich der *Hydrops*

*) Für die freundliche Berechnung danken wir Herrn Dr. phil. A. Reuss.

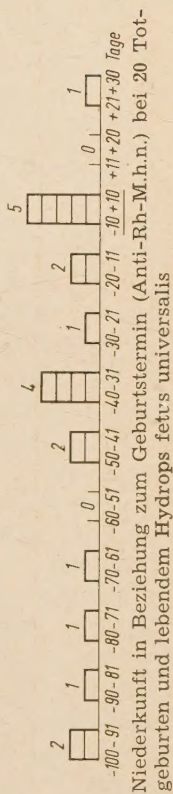
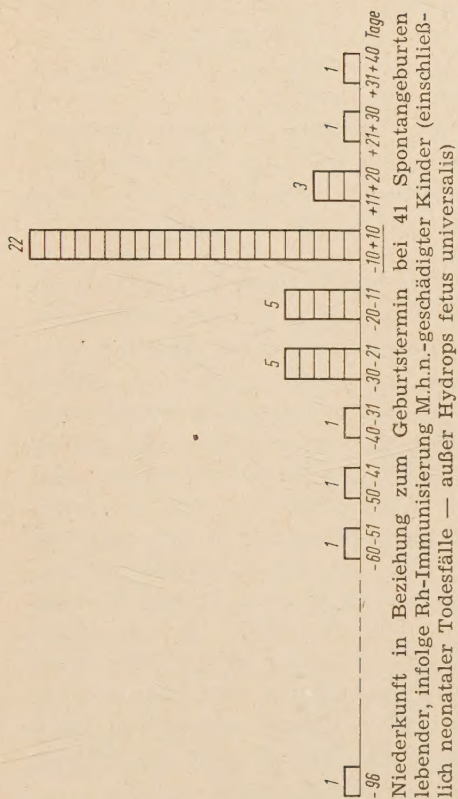


Abb. 2

fetus universalis innerhalb von 8 Tagen ausbildet, also die entscheidende Wendung innerhalb kurzer Frist zum Schlechteren erfolgt. Aus der Abb. 2 kann abgelesen werden, daß evtl. bei einer vorzeitigen Einleitung resp. vorzeitigen Schnittentbindung 30 Tage ante terminum ca. 9 der später als Hydrops fetus geborenen Kinder hätten in behandlungsfähigem Zustand noch zur Welt gebracht werden können. Überhaupt lag die Geburt der intrauterin abgestorbenen Kinder durchschnittlich 35,9 Tage vor dem errechneten Termin.

Häufig muß man annehmen, daß unter Vernachlässigung der Möglichkeiten, die Schwangerschaft vorzeitig zu beenden, weitere Kinder intrauterin abgestorben oder als Hydrops fetus universalis lebend geboren worden wären. Diese Feststellung geschieht im Hinblick auf die Tatsache, daß sehr oft nach der Geburt infolge M. h. n. intrauterin abgestorbener resp. schwerstgeschädigter lebender Kinder die folgenden Geschwister wieder mit großer Wahrscheinlichkeit schwerstgeschädigt und damit behandlungsunfähig geboren werden. — Im einzelnen ist 5mal vorzeitig die Geburt eingeleitet und ein überlebendes Kind gewonnen worden; dabei war 3mal vorauf ein Kind infolge M. h. n. neonatal verstorben. — 11mal ist die vorzeitige Schnittentbindung vorgenommen worden. Einmal ist einer Totgeburt wieder eine Totgeburt gefolgt. 4mal konnten wir jedoch nach einer voraufgegangenen Totgeburt ein wohl geschädigtes, aber noch behandlungsfähiges, schließlich gesund entlassenes Kind entwickeln. Ohne diesen Eingriff wäre die Verlust-rate hier wohl noch größer gewesen.

Die mit der vorzeitigen Geburtseinleitung in Kauf zu nehmende Unreife des Neugeborenen steht drohend neben jedem Entschluß zur vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung. Hierbei muß eine solche klar indiziert und jede Möglichkeit zum sofortigen Blutaustausch post partum gegeben sein (*Lacomme*).

Überlegungen zur Prognose

In Anbetracht der Unsicherheit der absoluten Titerhöhe für die Prognose des Einzelfalles ist die Einführung der Spektrofotometrie des Fruchtwassers zu einem Fortschritt geworden, der sich auch bei uns bewährt. Im vorliegenden Berichtsabschnitt wurde er aber noch nicht routinemäßig eingesetzt. — Für die Prognosestellung bestätigte sich die Bedeutung der speziellen Geburtenanamnese der Anti-Rh-immunisierten Mütter, besonders die bei vorausgegangener Totgeburt. Nach 11 Totgeburten wurden wieder 7mal intrauterine Todesfälle respektive Hydrops fetus universalis — nicht mehr behandlungsfähig — beobachtet. Wenn vorausgeborene M. h. n.-geschädigte Kinder überlebt hatten, folgte in der aktuellen Gravidität nur in 3 von 17 Fällen ein solch deletärer Ausgang. — Nach möglicherweise serologisch unverträglichen Bluttransfusionen haben wir keine Kindsverluste erlebt. Einmal war eine Transfusion verantwortlich für eine der seltenen Anti-c-Immunisierungen. Solche werden auch in Zukunft nicht zu vermeiden sein, da auf die selten wirksam werdenden Rh-Nebenantigene bei der Blutkonservenherstellung auch heute noch nicht geachtet wird (*Schaumkell, Best, Bevan*). Einmal haben 17 aufeinanderfolgende Transfusionen eine *Anti-Rh-Immunisierung* verursacht. — Alle folgenden Kinder überlebten. Es waren Kinder von Erstgebärenden. Darüber hinaus beobachteten wir 5 Primiparae als Mütter von Rh-geschädigten Kindern ohne vermerkte sichere vorausgegangene Immunisierungsursachen. *Preissler* hat solche seltenen Beobachtungen in 3% seiner Fälle machen können, *Wiener* in 0,57%.

Bei der *Anti-AB-Immunisierung* fanden wir erwartungsgemäß mehr *Erstgebärende*. Auf die Bedeutung der weiteren Verbreitung der Hauptblutgruppenantigene im Tierreich und den sich daraus ermöglichenden leichteren vorzeitigen Antigenkon-

takt ist hinzuweisen. Nur einmal, fraglicherweise, konnte ein Abort in der Anamnese mit der Immunisierung einer Erstgebärenden in Zusammenhang stehen.

Die vorwiegende Häufung des Rh-M. h. n. bei II.- und III.-Gebärenden zeigt die Bedeutung des Immunisierungseffektes der jeweils vorausgegangenen Schwangerschaft. Der spätere Rückgang der absoluten Erkrankungsziffern muß mit dem Rückgang der Gesamtgeburtenzahlen in diesen Paritätsgruppen in Zusammenhang gebracht werden.

Der absinkende Anteil der IV.- und Mehrgebärenden ist kaum der Ausdruck eines Zurückgehens des Immunisierungseffektes, wie es *Schwenzer* früher einmal diskutiert hat, nachdem späte Erst-Manifestationen des Rh-M. h. n. bei Mehrgebärenden selten sind (*Kubli*).

Unsere kleinen Zahlen erlauben es nicht, eine bindende Aussage zu der Bedeutung von Abortus für Immunisierungseffekte überhaupt zu machen.

Uns fiel lediglich auf, daß bei den behandlungsfähig geborenen Kindern ein gutes Zehntel weniger Mütter mit hohen Schwangerschaftszahlen (V.- und Mehrgravide) registriert wurde als bei den Kindern mit schlechtester Prognose. Wenn lediglich die Geburtzahl zugrunde gelegt wurde (Parität), waren im Verhältnis gleich viel V.- und Mehr-Parae zu registrieren — als Mütter von Kindern mit schlechter und von solchen mit guter Prognose. Wären diese Angaben mit statistischer Signifikanz zu machen, ließe sich folgern, daß vorausgegangenen Aborten eine Bedeutung im Rahmen der Rh-Immunisierung zukommen könnte. — Wir fanden zweimal einer Rh-Immunisierung bei I.-Parae vorangehende Aborte, aber auch dreimal solche Immunisierungen, ohne daß ein Abort oder eine Bluttransfusion in der Vorgeschichte zu eruieren gewesen wäre.

Die Bedeutung von Abortusfällen im Rahmen

der AB0-Immunisierung wird immer häufiger bestätigt (*Matsunaga, Wren und Vos, McNeill u. Mitarb., Krieg und Kasper*). Meist wird hier der serologische Konflikt als Ursache von Schwangerschaftsstörungen in den ersten Graviditätsmonaten diskutiert, während es für das Zustandekommen der in der Spätschwangerschaft bedeutenden mütterlichen Immunisierungen der Aborte, infolge der verschiedenen in der Umwelt gelegenen Immunisierungsmöglichkeiten, nicht so sehr bedarf (*Copeland, Hsia u. Gellis*). Wir haben nur einmal einen voraufgegangenen Abort als fragliche Ursache der Sensibilisierung bei einer I.-Gebärenden, die ein AB0-M. h. n.-geschädigtes Kind geboren hatte, registriert. Im übrigen sahen wir eine AB0-Sensibilisierung 6mal bei I.-Gebärenden unabhängig von voraufgegangenen Fehlgeburten.

Es ist also fraglich, ob die Rh-Immunisierung durch voraufgegangene Fehlgeburten gefördert wird. Im Rahmen der AB0-Immunisierung darf man bereits mit einer Störung der Schwangerschaft in den frühesten Monaten durch den serologischen Konflikt zwischen Mutter und Kind rechnen.

Der in der öffentlichen Diskussion behaupteten hohen, „von unberufener Hand“ induzierten Abortrate in unserem Lande kann man daher keine wesentliche Bedeutung im Rahmen des blutgruppen-serologischen Konfliktes beimessen. Durch sozialpolitische Maßnahmen, durch die häufigere Anwendung von brauchbaren Antikonzipientien, beides im Hinblick auf eine Senkung der Abortrate, wird sich kein wesentlicher Einfluß nehmen lassen auf die Zahl der mütterlichen Immunisierungen.

Schrifttum: Bevan, B.: *Lancet* 914 (1959). — Bickenbach, W.: *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 10 (1950) 407. — Copeland, W. E., Vorys, N. u. Ullery, J. C.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 73 (1957) 1045. — Halle, H.: *Dtsch. med. Wschr.* 75 (1950) 1247. — Hirszfeld, L.: *Schweiz. Z. allg. Pathol.* 14 (1951) 133. — Hsia, D. Y. u. Gellis, S. S.: *Pediatrics* 13 (1954) 503. — Kellsall, C. A. u. Vos, G. H.: *Med. J. Aust.* 1 (1955) 261. — Krieg, H. u. Kasper, H.: *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 27 (1967)

679. — Lacomme, M.: Bull. Acad. Méd. (Paris) 139 (1955) 29. — Landsteiner, K. u. Wiener, A. S.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 43 (1940) 223. — Levine, P.: J. Hered. 34 (1943) 71. — Matsunaga, E. u. Itoh, S.: Ann. hum. Genet. 22 (1958) 111. — Matsunaga, E.: Blut 2 (1956) 188. — McNeill, C., Warrenski, L. C., Fullmer, C. O. u. Trentelman, E. F.: Amer. J. clin. Path. 24 (1954) 767. — Pfeiderer, A. jr.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 18 (1958) 428. — Preisler, O.: Zbl. Gynäk. 78 (1956) 2056. — Preisler, O. u. Koch, H.: Zbl. Gynäk. 88 (1966) 650. — Schaumkell, K. W.: Medizinische (Stuttgart) (1958) 1449. — Warburton, D. u. Frasher, F. L.: Clin. Obstet. Gynec. 2 (1959) 31. — Wiener, A. S.: Rh-Syllabus. G. Thieme, Stuttgart 1955. — Wiener, A. S. u. Peter, H. R.: Ann. Int. Med. 13 (1940) 2306. — Wiener, A. S. u. Wexler, I. B.: Erythroblastosis foetalis und Blutaustausch. G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1954. — Wren, B. G. u. Vos, G. H.: J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwth. 68 (1961) 637.

Anschr. d. Verfasser: Prof. Dr. med. P. Dördelmann u. Dr. med. Ho Sub Kim, Univ.-Frauenklinik, 852 Erlangen, Universitätsstr. 21/23.

Lebenslauf

Ich wurde als erster Sohn des Kaufmanns Mu San K i m und seiner Ehefrau Duk Sun Park am 19. März 1934 in Seoul/Korea geboren. Von 1940 bis 1946 besuchte ich die Bang-San Volksschule. Anschliessend war ich bis 1952 auf dem Whimoon-Gymnasium in Seoul und legte dort das Abitur ab. Bis 1958 studierte ich an der Medizinischen Fakultät in Seoul und bestand dort im Mai 1958 das Staatsexamen in Medizin.

Von 1958 bis 1961 arbeitete ich als Sanitätsoffizier in der südkoreanischen Armee. Ab März 1962 war ich an der Universitätsklinik in Freiburg/Br. (9 Monate Frauenklinik, 3 Monate Innere Klinik, 4 Monate Kinderklinik) als Gastarzt tätig. Im Sommersemester 1964 studierte ich an der Universität in Kiel Medizin. Von Herbst 1964 bis Sommer 1965 befand ich mich auf Studienreisen. Seit November 1965 arbeite ich in der Universitäts-Frauenklinik Erlangen als Gastarzt und Doktorand über das Thema "Morbus haemolyticus neonatorum".

